INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°22

BUSCA REALIZADA ENTRE 1° E 4 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO: Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 24 ARTIGOS E 10 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Neste estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática para avaliar os resultados associados ao tratamento com tocilizumabe (TCZ) em pacientes com COVID-19. Um total de 63 artigos atendeu aos critérios de elegibilidade e desses, 17 foram selecionados para leitura de texto completo. Após essas duas etapas, restaram seis artigos que atenderam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos: dois estudos observacionais e quatro relatos de caso. No primeiro estudo observacional, Luo *et al.* (2020) relataram o uso de TCZ em 15 pacientes chineses diagnosticados com COVID-19. As doenças crônicas dos pacientes estudados incluem hipertensão, diabetes mellitus e derrame. O estudo relatou que 87% dos pacientes estavam em estado crítico ou gravemente doentes. Óbitos foram registrados em 20% da população, enquanto os outros 80% permaneceram hospitalizados no momento da publicação. No segundo estudo, Xu *et al.* (2020) relataram o uso de TCZ em 21 pacientes chineses diagnosticados com COVID-19. As doenças crônicas dos pacientes estudados incluíram hipertensão, diabetes, acidente vascular cerebral e doença pulmonar obstrutiva crônica. O estudo relatou que 19% dos pacientes estavam em estado crítico enquanto 81% estavam gravemente doentes. Nenhuma morte foi relatada, 10% dos pacientes foram hospitalizados e 90% dos pacientes os pacientes receberam alta no momento da publicação. Nos relatos de caso, foram identificados quatro pacientes diagnosticados com COVID-19 que receberam TCZ. As doenças crônicas variaram, incluindo doença renal em estágio terminal, doença arterial coronariana, cardiomiopatia, carcinoma de células renais, mieloma múltiplo, esclerose sistêmica, diabetes e obesidade. No momento da publicação, 75% dos pacientes estavam recuperados da COVID-19. Os autores concluem que TCZ pode ser uma alternativa para tratamento da COVID-19 e que ensaios clínicos randomizados, que já estão em andamento, esclarecerão o papel dessa terapia no tratamento da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6/10 critérios foram atendidos, indicando razoável qualidade metodológica (meta-análise não realizada). Os autores não relataram um protocolo de revisão, não utilizaram de ferramentas de avaliação de viés para os estudos selecionados e a fonte de financiamento desses estudos não foi relatada. Além disso, os artigos não foram buscados por dois autores. Sobre as limitações do estudo, nenhum dos artigos incluídos eram ensaios clínicos randomizados e controlados, o número total pacientes foi pequeno e a dosagem de TCZ foi inconsistente entre os estudos.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Os autores conduziram uma revisão sistemática rápida no intuito de analisar o papel da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19. Quatro

bases de dados (EMBASE, PubMed, Cochrane Library e MedRxiv), além de uma base de registro de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov), foram utilizadas para selecionar estudos nos quais a CQ e a HCQ foram especificamente utilizadas como agentes terapêuticos. Partindo de um total de 340 estudos encontrados, 66 textos completos foram analisados e 7 artigos sobre ensaios clínicos já finalizados foram incluídos nessa revisão. Os resultados mostram que, embora a HCQ ou CQ, tenha se mostrado eficaz em comparação aos cuidados de suporte e ao Lopinavir/Ritonavir no tratamento de COVID-19, todos os estudos analisados apresentaram risco significativo de viés e apresentaram falhas metodológicas significativas. Sendo assim, os autores alertam que ainda faltam evidências clínicas para apoiar o uso terapêutico de HCQ ou CQ. Como conclusão, os autores informam que, atualmente, existem vários ensaios clínicos randomizados em andamento, com desenhos mais robustos e um número maior de participantes. Portanto, enquanto aguardam seus resultados, os médicos devem adiar o uso rotineiro de CQ ou HCQ para COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 08/16 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica mediana. Três critérios não puderam ser aplicados, uma vez que não houve meta-análise dos dados nessa revisão. Não foram descritos os controles ou comparadores utilizados para definir as questões de pesquisa e os critérios de inclusão dos estudos. Não houve declaração explícita de estabelecimento prévio dos métodos de revisão. Os autores da revisão não forneceram uma lista de estudos excluídos e nem justificaram as exclusões. Não foram relatadas as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão. Não houve menção a fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo possibilidade de financiamento dos autores para conduzir essa revisão.

VITAMINA D

REVISÃO RÁPIDA \ ***REINO UNIDO***

Esta revisão rápida da literatura foi realizada a fim de mapear as evidências disponíveis sobre o uso de vitamina D para prevenção e tratamento da COVID-19. Em estudo *in vitro*, há evidência de que a vitamina D está envolvida na resposta de células imunes em algumas infecções por patógenos virais e bacterianos. A partir da hipótese de que a vitamina D possa prevenir ou mitigar os efeitos da COVID-19, esta seria uma boa alternativa de suplementação por ser de baixo custo e risco. Logo, os autores buscaram evidências que corroborem com essa hipótese. Não foram encontrados estudos clínicos com resultados disponíveis sobre o uso da Vitamina D na COVID-19, e muitos dos estudos registrados apresentavam fragilidades em suas metodologias, tais como ausência de cegamento e do braço placebo. Em estudo observacional, sugere-se que níveis séricos baixos de vitamina D estão associados à alta incidência de infecções agudas do trato respiratório. A partir dos resultados de revisões sistemáticas em condições clínicas não esqueléticas, sugeriu-se que a suplementação de vitamina D2 e D3 não exerce efeito clínico importante. Isto reforça a hipótese de que a deficiência de vitamina D é subjacente a alguma doença ao invés de ser a causa. Os autores concluem que na ausência de estudos clínicos randomizados com cegamento e braço comparador, a suplementação de vitamina D não demonstra benefício na prevenção e nem mesmo no tratamento da COVID-19. Além disso, não há evidências quanto à relação da deficiência de vitamina D e a predisposição à infecção por SARS-CoV-2.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, essa revisão rápida, ao ser avaliada nos moldes de uma revisão sistemática, é caracterizada como de baixa qualidade metodológica. Os pesquisadores não descreveram critérios de elegibilidade. Não foi descrita a seleção por pares no método de seleção, bem como não foi demonstrada a lista de estudos excluídos. Além disso, não descreve sobre a restrição de estudos em bases em outras línguas. As buscas dos estudos foram realizadas em poucas bases e uma delas de literatura cinzenta: PubMed, Google Scholar e medRxiv. Os autores discorreram, em forma de sumário narrativo, as evidências disponíveis na literatura, e também descreveram as fragilidades metodológicas dos estudos encontrados e suas estratégias de busca na literatura. Este artigo não foi revisado por pares.

HIDROXICLOROQUINA

METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O estudo propõe uma nova abordagem em metanálise rápida para responder questões clínicas. Com base em inteligência artificial para a busca de estudos e avaliação de qualidade, os autores buscaram responder se o uso de hidroxicloroquina em acometidos por COVID-19 possui toxicidade ocular como efeito colateral adverso. A inovação se dá pelo uso de algorítimos que substituem o esforço humano nas etapas necessárias para condução de metanálise. Onze estudos foram selecionados após uma triagem inicial de 5.010 artigos. Uma análise de modelos mistos generalizados foi implementada e encontrou uma incidência de 3,4% de toxicidade ocular como efeito adverso. Os autores destacam que foi observada um heterogeneidade elevada entre os indivíduos dos estudos analisados, e que, por essa razão, os resultados devem ser interpretados com cautela.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 05/16 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica baixa. Não houve especificação de comparadores ou descrição de possíveis vieses dos estudos selecionados. O foco do estudo é direcionado à implementação de um método para elaboração de metanálise, e é aí que recai sua relevância. Como os próprios autores alertam, os resultados precisam ser interpretados com cuidado, sugerindo que há vieses. Por último, trata-se de artigo que ainda não passou por revisão por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ÍNDIA*

Foi realizada uma revisão sistemática de 5 estudos sobre a terapia com plasma convalescente (TPC) para COVID-19 tendo como desfechos de interesse: mortalidade, carga viral, títulos de

anticorpos virais, benefícios clínicos e eventos adversos. Os estudos envolveram 27 pacientes, sendo 4 estudos conduzidos na China e 1 na Coreia do Sul. A faixa etária dos casos variou entre 28 e 75 anos, e 15 (55,6%) eram do sexo masculino. As principais comorbidades foram bronquite, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e hipertensão. Uma gestante foi também incluída. Todos os estudos relataram bons resultados após TPC, porém todos tiveram risco de viés devido a uma combinação de avaliações não randomizadas, confusão, má conduta metodológica na seleção dos participantes, variação da dosagem de plasma convalescente utilizada e duração da terapia. A heterogeneidade não permitiu realizar uma meta-análise. Além da TPC, todos receberam drogas antivirais e cinco receberam antibacterianos e antifúngicos. Mais da metade dos casos (n=21) foram considerados críticos na admissão em terapia intensiva e 14 fizeram uso de ventilação mecânica. Houve redução da carga viral e aumento do nível de anticorpos neutralizantes ao longo do tempo em todos os estudos. Os benefícios clínicos foram observados em todos os pacientes e foi medido pela normalização da temperatura corpórea, absorção das lesões pulmonares, resolução da SRAG. O desmame da ventilação variou entre 1 e 35 dias após TPC. Todos os pacientes sobreviveram. Não foi possível identificar se os benefícios podem ser atribuídos exclusivamente a TPC, já que outros medicamentos foram utilizados. Efeito adverso mínimo foi descrito em apenas um caso. Os autores concluíram que TPC pode ser uma opção terapêutica eficaz com evidências promissoras de segurança, melhora dos sintomas clínicos e redução da mortalidade. Eles reconheceram que não é possível obter uma conclusão definitiva sobre doses ótimas e tempo de tratamento para o TPC para COVID-19, e que são necessários grandes ensaios clínicos multicêntricos para lidar com essa pandemia.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o AMSTAR 2, o estudo atendeu 12/14 critérios, indicando boa qualidade metodológica. Porém, os estudos incluídos na revisão foram predominantemente relatos de casos, série de casos ou não tiveram grupo controle adequado. Além disso, foi identificado risco moderado a alto de viés.

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *BRASIL*

Revisão sistemática que buscou identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre os efeitos do remdesivir em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Foram incluídos 11 estudos: um ensaio clínico randomizado publicado [Wang 2020b]; dois ensaios clínicos randomizados com resultados preliminares [NCT04280705 e NCT04292899]; e oito estudos clínicos em andamento. Na comparação remdesivir versus placebo, os dados do ensaio clínico publicado (237 adultos) não identificaram diferenças estatísticas para os desfechos: tempo para melhora clínica, proporção de pacientes em cada categoria da escala clínica, mortalidade após 28 dias, tempo de ventilação mecânica invasiva, tempo de oxigenoterapia, tempo de hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves, interrupção do tratamento devido a eventos adversos e negativação da carga viral [Wang 2020b]. Por meio de uma análise de subgrupo, este estudo sugere que a administração precoce de remdesivir (< 10 dias do início dos sintomas) possa ter um efeito mais positivo. Os dados preliminares do estudo NCT04280705 sugerem benefícios do remdesivir na redução do tempo até a recuperação clínica, mas

sem diferenças para a mortalidade. Na comparação remdesivir por 5 dias versus remdesivir por 10 dias, um estudo com dados preliminares considerou 397 adultos e crianças hospitalizados com quadro grave de COVID-19 [NCT04292899]. Os resultados não identificaram diferença entre os dois esquemas de tratamento para nenhum dos desfechos avaliados. Apesar de não ter sido demonstrada diferença estatística significativa, as estimativas pontuais de eficácia (melhora clínica e alta hospitalar) e de segurança (mortalidade, eventos adversos em geral) foram piores com o esquema de tratamento mais longo. A qualidade metodológica (e risco de viés) foi considerada adequada para o estudo publicado [Wang 2020b], exceto pela interrupção precoce do estudo por falta de participante. A qualidade metodológica dos dois estudos com dados preliminares será avaliada quando houver informações suficientes para o julgamento. Os autores enfatizam que os resultados dos estudos disponíveis não foram concordantes sobre os efeitos do remdesivir na melhora clínica quando comparado ao placebo. Para todos os demais desfechos de eficácia, originados de um único ensaio clínico interrompido precocemente, não foram identificados benefícios com o uso do remdesivir.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 10 de 13 critérios aplicáveis foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Não foi realizada meta-análise devido a indisponibilidade de dados. Ademais, são limitações da presente revisão sistemática: a falta de protocolo prévio (explicado pelos autores pela necessidade de resposta rápida) e a ausência de informação sobre a extração dos estudos incluídos ter sido feita em pares.

HEPARINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Foi realizada uma revisão sistemática rápida para identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos das heparinas no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19), uma vez que a heparina tem mostrado propriedades anti-inflamatórias ao reduzir a liberação e a atividade biológica da interleucina 6 (IL-6). Após o processo de seleção, foram incluídos 6 estudos: 2 estudos de coorte histórico com dados publicados [Shi 2020; Tang 2020b] e 4 estudos clínicos em andamento [ChiCTR2000030700, ChiCTR2000030701, NCT04344756 e ACTRN12620000517976]. Os dois estudos com dados publicados apresentaram heterogeneidade clínica e metodológica, o que torna sínteses quantitativas de seus resultados (metanálises) inapropriadas. Dois estudos do tipo coorte histórico (retrospectivo) foram realizados na China e avaliaram 491 adultos internados com infecção por SARS-CoV-2 (com pneumonia ou não) e confirmada por critérios diferentes. Foram comparados participantes que receberam heparina, enoxaparina ou nadroparina (doses e durações de tratamento variados) associadas à terapia de suporte com participantes que receberam apenas a terapia de suporte. A síntese qualitativa dos desfechos laboratoriais sugere que o uso de heparina parece: (a) reduzir a concentração de dímero D, de produtos de degradação de fibrinogênio e de interleucina-6 (substâncias relacionadas ao processo inflamatório) e (b) aumentar a concentração de linfócitos. A síntese qualitativa dos desfechos clínicos sugere que o uso de heparina parece não reduzir o tempo de internação hospitalar e a mortalidade

geral após 28 dias. Análises de subgrupo, considerando apenas os participantes potencialmente mais graves — como aqueles com concentrações plasmáticas muito altas de dímero D ou com um alto escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC escore)-, sugerem benefício da heparina na redução da mortalidade após 28 dias. No entanto, estes achados são baseados em análises de subgrupo, provavelmente não planejadas, possivelmente selecionadas pelos resultados positivos e com poucos participantes. O risco de viés global dos dois estudos foi considerado crítico, o que significa que eles são metodologicamente muito problemáticos para fornecer qualquer evidência confiável sobre os efeitos da heparina em pessoas com infecção por SARS-CoV-2. Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse, e esta foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido à imprecisão, risco de viés e ausência de estratégias de controle para fatores de confusão nos estudos que contribuíram para a análise. Isso quer dizer que os efeitos da heparina para pessoas com COVID-19 continuam incertos. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 12 de 13 critérios aplicáveis foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Não foi possível realizar a meta-análise devido à heterogeneidade de estudos e desfechos. Como fragilidade, o estudo não apresentou protocolo prévio à condução da revisão sistemática devido ao caráter emergencial da pandemia. Como fortaleza, o estudo realizou análise do grau de certeza das evidências por meio da metodologia GRADE.

CLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *HOLANDA*

Neste estudo, os autores coletaram os registros de eletrocardiograma de 95 pacientes com suspeita de COVID-19 antes e após o início do tratamento com cloroquina e avaliaram se a terapia prolongaria o intervalo QT nesses pacientes. De acordo com as regras do hospital, pacientes com intervalo QT superior a 500ms não poderiam receber a terapia. Além disso, se alcançassem este intervalo durante o tratamento, teriam a dosagem diminuída ou até mesmo interrompida. A terapia com cloroquina, usando interpretação computadorizada, resultou em aumento do prolongamento médio do intervalo QT de 35ms (IC 95%: 28-43ms) e 34ms (IC 95% 25-43ms), usando interpretação manual. Além disso, 22 pacientes (23%) tiveram um intervalo QT superior a 500ms durante o tratamento com cloroquina. Nenhum desses pacientes teve um intervalo QT prolongado antes do início do tratamento. Deste modo, os autores destacam a necessidade de monitoramento do eletrocardiograma aos pacientes de COVID-19 tratados com cloroquina.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos e 2 não se aplicavam, o que indica boa qualidade metodológica. Apesar do número amostral considerável, não houve um grupo controle, o que poderia trazer maior confiabilidade aos resultados encontrados. Além disso, os 95 pacientes avaliados no estudo não tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19. Deste modo, é necessário cautela ao avaliar esses resultados.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *EMIRADOS ÁRABES UNIDOS*

Estudo que avalia como desfecho primário o tempo entre a primeira confirmação positiva e a segunda confirmação negativa entre os grupos em uso de Hidroxicloroquina (HCQ) e sem uso. Essa confirmação negativa foi definida a partir da obtenção de duas amostras analisadas e com resultados negativos por RT-PCR, no intervalo de 24 horas, a partir de amostras nasofarígeas. Dos 34 pacientes com COVID-19 leve a moderada, 21 pacientes receberam HCQ e 13, não. A hipertensão foi a comorbidade mais prevalente e, quanto aos sintomas, a tosse. 23,5% dos pacientes tiveram febre e 14 pacientes desenvolveram pneumonia e necessitaram de oxigênio, mas nenhuma intervenção de ventilação mecânica foi necessária. Nenhum paciente deu entrada na U.T.I. Todos os pacientes receberam alta hospitalar com vida. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto aos dados demográficos, taxas de sintomas, dados laboratoriais, taxa de pneumonia ou oxigenoterapia dos pacientes. A taxa de comorbidades e concentração plasmática de dímero D foram maiores no grupo que não estava em uso de HCQ, com diferença significativa. O tempo de internação hospitalar foi maior no grupo da HCQ em comparação ao grupo controle, embora sem diferença significativa. O tempo para o teste de negatividade da SARS-CoV-2 foi maior em pacientes que receberam HCQ em comparação com aqueles que não receberam (17 dias [13-21] com HCQ *vs.* 10 dias [4-13] dias sem HCQ, p = 0,023), com diferença estatística. A partir de uma análise de regressão simples com ajustes de fator de confusão: o tratamento com HCQ foi, independentemente, associado a um tempo maior para o resultado do teste de negatividade. No dia 14, apenas 11 pacientes entre os 23 pacientes tratados com HCQ tiveram seus testes SARS-CoV-2 negativos. Enquanto isso, entre os pacientes que não receberam tratamento com HCQ, 10 pacientes dos 11 pacientes (47,8% *vs.* 90,9%, respectivamente, p=0,016) tiveram sua segunda confirmação negativa. Quando se avalia efeitos do uso de HCQ no curso dos marcadores inflamatórios, a contagem de leucócitos, linfócitos, taxa de linfopenia, proteína C reativa e a ferritina não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. O uso de HCQ foi bem tolerado nos pacientes e não foi observado nenhum evento adverso grave. Isso pode ser atribuído ao regime de baixa dosagem de 400 mg por dia de HCQ.[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos, indicando uma qualidade metodológica moderada. Os grupos eram semelhantes, o que diminui o risco de viés, embora de tamanhos diferentes. Porém, o estudo apresentou um pequeno tamanho de amostra. Não foram descritas as terapêuticas concomitantes utilizadas pela coorte que não estava em uso de HCQ. Não foi realizado um cálculo de amostra prévio à coleta de dados. Além disso, estudos retrospectivos resguardam maior risco de viés e, embora tenha sido realizada uma análise multivariável, há fatores de confusão no estudo.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

Trata-se de estudo retrospectivo que buscou identificar a manifestação de QT prolongado em 90 pacientes diagnosticados com COVID-19 e que receberam hidroxicloroquina ou hidroxicloroquina+azitromicina. As comorbidades mais observadas foram hipertensão e diabetes mellitus. 30 pacientes estavam em estado crítico e 23 foram submetidos à ventilação mecânica. Todos os 90 pacientes receberam, ao menos uma vez, a hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia), e, pacientes que seguiram com esse tratamento, receberam mais 400 mg por dia até o dia 5. A linha de base considerada para se medir QT prolongado foi de 430-474 milissegundos. Dezoito pacientes mostraram QT= 500 milissegundos ou mais após o tratamento, sendo que 7 pacientes receberam apenas hidroxicloroquina e 11, azitromicina concomitante. Além disso, 10 pacientes — 3 medicados com hidroxicloroquina e 7 com associação de azitromicina — apresentaram alteração severa do intervalo de QT (ΔQTc > 60 milissegundos). Houve diferença significativa no desenvolvimento de QT prolongado entre os tratados somente com hidroxicloroquina e tratados com os dois medicamentos, sendo o segundo grupo com maior manifestação do efeito adverso. Quarenta e um pacientes receberam alta, 4 morreram e 45 continuaram internados. De 21 pacientes que testaram para COVID-19 após 3 dias de tratamento, apenas 1 apresentou resultado negativo (grupo hidroxicloroquina+azitromicina). Os autores discutem que os estudos que advogam a favor do uso dos medicamentos tem como referência estudos *in vitro* e outros com vieses de análises e de amostra. Sustentam que, nos casos analisados, a administração dos fármacos aumentou os riscos para os pacientes. Sugerem que é urgente o desenvolvimento de estudos clínicos rigorosos e com qualidade metodológica.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09/10 critérios foram contemplados, sendo um critério não aplicável, indicando boa qualidade metodológica. O estudo apresentou delineamento experimental bem estruturado e resultados discutidos à luz dos achados mais recentes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

IECA, BRA, BETA-BLOQUEADORES, BLOQUEADORES DE CANAIS DE CÁLCIO, DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Foi avaliada a relação entre tratamento prévio com inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA), beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio ou diuréticos tiazídicos e a probabilidade de resultado positivo para COVID-19 ou da forma grave da doença entre os pacientes positivos (definida pela necessidade de admissão em terapia intensiva, uso de ventilação mecânica ou morte). Métodos Bayesianos foram usados para comparar os pacientes tratados com os não tratados com estas medicações; pacientes em geral e pacientes hipertensos. A diferença de pelo menos 10 pontos percentuais entre os grupos e classes de medicamentos foi definido a priori como uma diferença substancial. Dos 12.594 pacientes testados para o COVID-19, 5.894 (46,8%) foram positivos; dentre esses, 1.002 (17,0%) tiveram a forma grave da doença. Hipertensão estava presente em 4.357 pacientes (34,6%), dos quais 2.573 (59,1%) foram positivos e 634 (24,6%), graves. Não houve associação entre nenhuma classe de medicação e aumento da probabilidade de teste positivo, bem como nenhum dos medicamentos examinados foi associado a um aumento (>=10% entre os grupos) no risco da forma grave da doença entre os pacientes que apresentaram resultado positivo. Os autores concluíram que não houve aumento substancial na probabilidade de um teste positivo para Covid-19, ou no risco de gravidade entre pacientes positivos em associação com as classes de medicamentos anti-hipertensivos estudados.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o artigo atendeu 8/10 critérios aplicáveis, indicando boa qualidade metodológica. Fatores de confusão e análise de sensibilidade reduziram o risco de vieses nas análises, e as diferenças entre os grupos foram definidas a priori. As limitações observadas no estudo são aquelas inerentes aos estudos observacionais e ao uso de dados de prontuários clínicos.

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um estudo de coorte de braço único, prospectivo, de tocilizumabe para tratamento de pacientes graves ou críticos com COVID-19, utilizando dados prévios dos pacientes, coletados em prontuários, quando necessário. Todos os pacientes receberam lopinavir/ritonavir, IFN-alfa, ribavirina, glicocorticoide e tratamento de suporte. Ademais, receberam tocilizumabe. A amostra foi de 21 pacientes com COVID-19, idade média de 56,8 ± 16,5 anos. Dezoito pacientes (85,7%) receberam tocilizumabe uma vez e três pacientes (14,3%) receberam, devido à febre, outro medicamento em mesma dose, dentro de 12 horas. A temperatura corporal de todos os pacientes retornou ao normal no primeiro dia após receber tocilizumabe e permaneceu estável a partir de então. Os sintomas clínicos foram significativamente aliviados de forma síncrona nos dias seguintes. A saturação periférica de

oxigênio melhorou. Quinze pacientes (15/20, 75,0%) diminuíram a ingestão de oxigênio em 5 dias após o tratamento com tocilizumabe. Entre esses, um paciente não precisou de oxigenoterapia adicional. Entre os três pacientes que usaram ventilador, um foi retirado do ventilador não invasivo no primeiro dia após o tocilizumabe, um foi extubado traqueal e recuperou a consciência no quinto dia, e outro, no décimo primeiro dia. A porcentagem de linfócitos em 10 pacientes (10/19, 52,6%) retornou ao normal (média: 22,62 ± 13,48%). A PCR diminuiu significativamente e voltou ao normal em 84,2% dos pacientes (16/19; média de 2,72 ± 3,60 mg/L) após o quinto dia de tratamento. Após o tratamento, a tomografia computadorizada mostrou que as lesões foram absorvidas em 19 (90,5%) pacientes e um pouco de melhora nos demais. Todos os pacientes receberam alta, incluindo os críticos. Dois testes qualitativos virais negativos consecutivos, com um intervalo de tempo de 24 h, indicaram que a carga viral foi completamente eliminada. O tempo médio de internação foi de 15,1 ± 5,8 dias após o tratamento com tocilizumabe. Em nosso estudo, não houve eventos graves causados pelo tocilizumabe.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 7 de 9 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle, e portanto, não foi possível comparar desfechos. O estudo teve uma amostra pequena e não é possível distinguir se os desfechos são devidos ao emprego do tocilizumabe ou deste em associação com outros medicamentos. É necessária a condução de ensaios clínicos randomizados e controlados para chegar a uma conclusão acerca da eficácia do tocilizumabe para COVID-19.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES (BRA) DA ANGIOTENSINA

CASO-CONTROLE \ *ITÁLIA*

Neste estudo, foi investigada a associação potencial entre o uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores da enzima de conversora de angiotensina (IECA) e o risco da COVID-19. Foi realizado um estudo de caso-controle de base populacional na região da Lombardia, na Itália, no qual 6.272 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e síndrome respiratória aguda grave foi comparada a 30.759 controles de acordo com sexo, idade e município de residência. Entre os casos e controles, a idade média (± DP) foi de 68 ± 13 anos e 37% eram mulheres. O uso de inibidores da ECA e BRAs foi mais comum entre os casos do que entre os controles devido à maior prevalência de doenças cardiovasculares (hipertensão, doença coronariana, insuficiência cardíaca e doença renal crônica), assim como o uso de outras drogas anti-hipertensivas e não anti-hipertensivas. O uso de BRA ou IECA não mostrou associação com o COVID-19 entre os pacientes em geral (razão de chances ajustada, IC 95%: 0,86 a 1,05 para BRA e 0,96 [IC 95%: 0,87 a 1,07] para inibidores da ECA) ou entre pacientes que tiveram um curso grave ou fatal da doença (razão de chances ajustada, 0,83 [IC 95%, 0,63 a 1,10] para BRAs e 0,91 [IC 95%, 0,69 a 1,21] para inibidores da ECA), e não foi encontrada associação entre essas variáveis de acordo com o sexo. Além disso, não há evidências de que os pacientes que receberam IECA ou BRA apresentassem um perfil clínico melhor do que aqueles que receberam outros medicamentos anti-hipertensivos ou que afetassem a gravidade da COVID-19. Assim, o uso de IECA e BRA não foi associado à maior susceptibilidade de infecção por SARS-CoV-2.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 9/10 critérios foram atendidos. O estudo apresenta as fragilidades inerentes a estudos observacionais e os próprios autores mencionam a possibilidade de má alocação no grupo controle, uma vez que nem todos os pacientes foram testados para a COVID-19, porém produz dados com robustez que dão suporte para que o uso de IECA e BRA não seja descontinuado em pacientes com doenças cardíacas e hipertensão, COVID-19 positivos.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES (BRA) DA ANGIOTENSINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ ***ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS***

Trata-se de um estudo observacional descritivo no qual os autores buscaram avaliar a relação entre doença cardiovascular, terapia medicamentosa e morte hospitalar entre pacientes com COVID-19, por meio de levantamento em banco de dados de hospitais na Ásia, Europa e América do Norte. Dos 8.910 pacientes com COVID-19 para os quais o status de alta estava disponível no momento da análise, um total de 515 faleceu no hospital (5,8%) e 8.395 sobreviveram e tiveram alta. Os fatores associados a um risco aumentado de morte hospitalar foram: idade superior a 65 anos (mortalidade de 10,0% *vs.* 4,9% entre aqueles com menos de 65 anos de idade; razão de chances, 1,93; IC 95%: 1,60 a 2,41), doença arterial coronariana (10,2% *vs.* 5,2% entre aqueles sem doença; razão de chances, 2,70; IC 95%: 2,08 a 3,51), insuficiência cardíaca (15,3% *vs.* 5,6% entre aqueles sem insuficiência cardíaca; razão de chances, 2,48; IC95%: 1,62 a 3,79), arritmia cardíaca (11,5%, *vs.* 5,6% entre aqueles sem arritmia; razão de chances, 1,95; IC95%: 1,33 a 2,86), doença pulmonar obstrutiva crônica (14,2% *vs.* 5,6% entre os sem doença; razão de chances 2,96; IC 95%: 2,00 a 4,40) e tabagismo atual (9,4% *vs.* 5,6% entre ex-fumantes ou não fumantes; razão de chances, 1,79; IC 95%: 1,29 a 2,47). Não foi encontrado nenhum aumento do risco de morte hospitalar associado ao uso de inibidores da ECA (2,1% *vs.* 6,1%; razão de chances, 0,33; IC95%: 0,20 a 0,54) ou ao uso de BRA (6,8% *vs.* 5,7%; *odds ratio*, 1,23; IC 95%: 0,87 a 1,74). Dessa forma, o estudo confirma observações anteriores, sugerindo que a doença cardiovascular subjacente está associada a um risco aumentado de morte hospitalar entre pacientes hospitalizados com COVID-19. Os dados apresentados não confirmaram preocupações anteriores sobre uma possível associação prejudicial do uso de inibidores da IECA ou BRAs com morte hospitalar neste contexto clínico. Uma análise secundária restrita a pacientes com hipertensão (aqueles para os quais seria indicado o uso de IECA ou BRA) também não mostrou danos.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8/8 critérios foram atendidos, indicando uma excelente qualidade metodológica. Apesar de trazer as fragilidades inerentes a um estudo observacional transversal, o artigo traz evidências robustas de que o uso de IECA e BRA é seguro em pacientes com COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Relato de caso que descreve o tratamento de um paciente de 49 anos acometido por COVID-19 e tratado com hidroxicloroquina. O paciente apresentava comorbidades como hipertensão, hiperlipidemia e quadro de pré-diabetes e deu entrada no hospital com sintomas de COVID-19. Empiricamente, o paciente foi medicado com azitromicina e ceftriaxona. Enquanto aguardava resultado de teste para COVID-19, o paciente piorou e deu entrada em unidade de cuidado intensivo, onde foi submetido à respiração com auxílio de cânula. Após a confirmação de infecção por SARS-Cov-2, foi iniciada a administração de hidroxicloroquina, 200 mg duas vezes ao dia durante 5 dias, e os demais medicamentos foram interrompidos. Após o dia 3 de tratamento, a febre diminuiu e o paciente sentiu-se melhor, levando os médicos a considerarem sua alta.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/8 critérios foram contemplados, indicando moderada qualidade metodológica. No entanto, não há descrição detalhada da condição clínica do paciente após intervenção. Adicionalmente, não há uma discussão razoável sobre o mecanismo de ação da hidroxicloroquina e nem ponderações sobre as implicações dos outros medicamentos utilizados.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Na ausência de um tratamento específico para COVID-19, a transfusão de plasma convalescente (procedimento que consiste na transfusão da parte líquida do sangue, de um paciente curado para um infectado, ao qual se espera que os anticorpos presentes no plasma forneçam imunidade) pode ser uma alternativa terapêutica para pessoas infectadas por SARS-CoV-2. Os autores relatam que houve um pronunciamento em rede nacional, no qual o governo chinês anunciou um estudo com 157 pacientes com COVID-19 que receberam terapia com plasma convalescente e foram monitorados por mais de 48 horas, sendo que 91 casos mostraram melhora nos indicadores e sintomas clínicos. De acordo com esses resultados, a terapia plasmática provou ser segura e eficaz. Além disso, um estudo piloto relatou que a terapia com plasma convalescente (título ≥ 640) foi segura e melhorou sintomas clínicos e parâmetros laboratoriais.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. O artigo traz apenas dois relatos sobre o uso de plasma convalescente contra a COVID-19, mas não aprofunda nenhum deles. Nenhuma informação nova ou relevante sobre esta terapia foi mencionada neste estudo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Nesta revisão, os autores avaliam as toxicidades das potenciais terapias da COVID-19: 1) Cloroquina: têm como principais efeitos adversos problemas cardiovasculares e neurológicos. Um homem morreu e há vários relatos de intoxicação após automedicação; 2) Hidroxicloroquina: problemas cardiovasculares; 3) APN01: problemas cardiovasculares e imunogenicidade; 4) Leronlimabe: não há efeitos colaterais graves ou eventos adversos relatados até o momento (em pacientes com HIV e câncer de mama), no entanto, os autores acreditam que essa terapia possa causar imunossupressão, imunoestimulação e reações de hipersensibilidade; 5) Remdesivir e favipiravir: não há dados sobre a toxicidade desses medicamentos. Extrapolando os efeitos adversos de fármacos similares, são relatadas acidose metabólica, neuropatia periférica e supressão da medula óssea; 6) Lopinavir e ritonavir: lesões hepáticas, artralgia, tendinopatia e lipodistrofia; 7) Azitromicina: problemas cardiovasculares, a toxicidade pode ser aumentada quando usada em conjunto com hidroxicloroquina; e 8) Plasma convalescente: problemas circulatórios, respiratórios e alérgicos.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma revisão abrangente sobre a toxicidade das principais terapias utilizadas no tratamento da COVID-19. Apesar da vasta revisão, poucos estudos com pacientes diagnosticados com COVID-19 foram adotados pelos autores, o que melhor embasaria o estudo.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, enzimas ACE2 recombinantes, interferons tipo 1, plasma convalescente, corticoesteroides, tocilizumabe, imunoglobulinas intravenosas, e inibidores da JAK (Janus quinase): Os autores acreditam que a compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2 poderá resultar na identificação de biomarcadores de prognóstico, bem como na identificação de tratamentos específicos para fenótipos distintos e estágios diferentes da doença, que provavelmente incluirão agentes antivirais e imunomoduladores. Baseados nessa premissa, os autores, a partir de uma revisão da literatura científica, trazem nesse artigo informações sobre a epidemiologia e apresentação clínica da COVID-19, estrutura viral do SARS-COV-2 e seus mecanismos de alcance e entrada nas células do hospedeiro, bem como relato detalhado de toda patologia imunológica da COVID-19. Por fim, são discutidos os mecanismos de ação e os estudos com os principais tratamentos antivirais, como a hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir e outros análogos de nucleosídeo, lopinavir/ritonavir (inibidores de protease), enzimas ACE2 recombinantes, interferons tipo 1, terapias com plasma convalescente, corticoesteroides, fármacos anti IL-6 (tocilizumabe), imunoglobulinas intravenosas, e inibidores da JAK (Janus quinase).[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, não foram apresentadas informações sobre a metodologia utilizada para a seleção e avaliação dos estudos incluídos nessa revisão. Contudo, o artigo apresenta uma extensa revisão da literatura científica acerca do SARS-CoV-2 e do envolvimento do sistema imunológico do hospedeiro durante a infecção. Em relação aos tratamentos sob investigação clínica contra a COVID-19, a discussão dos autores é mais focada nos possíveis mecanismos de ação dos fármacos do que nos resultados dos estudos já conduzidos ou dos delineamentos dos estudos em andamento.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Trata-se de um artigo de revisão sobre as características farmacocinéticas e farmacológicas (mecanismo de ação, indicações terapêuticas das formulações aprovadas e seu uso clínico, contra-indicações, efeitos adversos, etc.) do tocilizumabe, anticorpo monoclonal direcionado contra o receptor de interleucina-6 (IL-6). Os autores descrevem estudos contendo a experiência do uso do tocilizumabe contra algumas infecções virais, tais como a influenza A e a COVID-19. Relatam a eficácia do anticorpo monoclonal em alguns pacientes com COVID-19, contudo criticam a qualidade dos estudos conduzidos até o presente. Por fim, relatam que até 27/04/2020, 35 estudos envolvendo tocilizumabe, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos encontram-se registrados em bases de estudos europeus, chineses e no Clinictrials.gov.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, considera-se que o artigo possui baixa qualidade metodológica. Os autores não mencionam a metodologia utilizada para a seleção das referências citadas no artigo. Os delineamentos e resultados dos poucos estudos incluídos sobre o uso terapêutico do tocilizumabe no combate à COVID-19 foram abordados de forma superficial, assim como todas as demais informações que compõem essa revisão. Trata-se de um artigo que não foi revisado por pares. Os autores alertam que seus achados não devem substituir o julgamento clínico individual e que as fontes citadas devem ser verificadas.

VESÍCULAS EXTRACELULARES CONTENDO INIBIDORES DE PROTEASE

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O autor traz em sua revisão um apanhado geral de drogas que estão sendo usadas para tratamento da COVID-19, especialmente o reposicionamento do uso de muitas delas diante do

quadro de pandemia. Sobre as características genéticas do SARS-CoV-2, este possui uma similaridade de 79,6% com outros coronavírus, embora o fator chave de sua maior eficiência no processo infeccioso seja a presença da proteína Spike. As drogas candidatas mais promissoras são: remdesivir, cloroquina, hidroxicloroquina e drogas anti-HIV, tais como o lopinavir/ritonavir, embora ainda com resultados não conclusivos. Os autores discorrem sobre o uso de vesículas extracelulares (VEs) que são nanovesículas derivadas de membrana as quais circulam nos fluidos corporais extracelulares, como plasma e urina. A tecnologia das VEs como carreadoras de moléculas terapêuticas já é usada como opção terapêutica na área da oncologia e no tratamento de paciente com HIV. Essa técnica é segura a longo prazo e essas vesículas têm a capacidade de transportar moléculas biológicas e terapêuticas para locais alvo, tais como os tecidos infectados. Essas vesículas poderiam ser isoladas do plasma do paciente com a COVID-19 ao serem incubadas com a molécula terapêutica de interesse, como os inibidores de protease tais como o lopinavir/ritonavir, produzindo vesículas com drogas e seria administrado por via endovenosa no mesmo paciente. Essas vesículas podem ser extraídas de culturas de células alvo do SARS-CoV-2 que foram incubadas com moléculas terapêuticas, e, assim, direcionar o tratamento. Esse método de nanomoléculas carregadoras de drogas possui a vantagem de contornar o metabolismo hepático e ser direcionadas mais efetivamente para os tecidos infectados pelo SARS-CoV-2, aumentando a sua eficácia e reduzindo a toxicidade de drogas. Essas VEs com drogas, especialmente inibidores de protease, de acordo com os autores, pode ser produzido em larga escala, se configurando em uma hipótese terapêutica para tratamento da COVID-19. Umas das limitações apontadas deste método seria uma ligação das VEs não específica em células não alvo ou até mesmo um baixo potencial funcional dessas vesículas. Além disso, os autores discorrem que o uso dessas vesículas tem o potencial de causar poucos eventos adversos.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores trazem um descrição sobre a epidemiologia, genética e os medicamentos em uso no tratamento da COVID-19, embora o foco do artigo seja a descrição do uso de vesículas extracelulares, que poderiam conter essas drogas e otimizar o tratamento a partir de uma terapêutica mais personalizada. Além disso, cita estudos *in vitro* e *in vivo*, reiterando a importância de estudos clínicos para a definição de um tratamento na COVID-19. Os autores expõem áreas que já utilizam essa tecnologia de nanovesículas, bem como cita o seu centro, Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Tennessee, como um dos locais que poderiam produzir de forma rápida e viável para estudos clínicos. Eles citam que o caminho regulatório seria mais rápido para essas VEs, devido a existência de dados de segurança sólidos de fases pré-clínicas com o uso de EVs. Essa afirmação dos autores requer validação e, a partir disso, direcionar ou não para a realização de fase I de estudos clínicos, embora os autores enfatizem que essa fase não seja necessária a partir dos dados disponíveis

VITAMINA D

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Trata-se de uma breve revisão narrativa na qual os autores discorrem sobre o papel da vitamina D, modulando a resposta imune inata e adaptativa, aumentando as defesas das mucosas e, simultaneamente, atenuando a inflamação excessiva. Descrevem que deficiência de vitamina D é um fator de risco e/ou determinante da inflamação exagerada e persistente, que é uma característica da síndrome respiratória aguda grave. Ademais, tem sido associada a um risco aumentado de infecções por vírus respiratórios, como a tuberculose e influenza. A incidência de influenza no inverno está intimamente relacionada aos níveis séricos sazonais de vitamina D. Em seguida, fizeram um levantamento da taxa de mortalidade da COVID-19 em cada estado, nos Estados Unidos, correlacionando esses dados com a latitude, de tal forma a buscar uma correlação entre a menor incidência de sol e a maior gravidade da doença. Observaram uma tendência de aumento da mortalidade com o aumento da latitude, sugerindo que a deficiência de vitamina D pode explicar parcialmente as variações geográficas na taxa de mortalidade de casos relatados da COVID-19 nos EUA, implicando que a suplementação com vitamina D pode reduzir a mortalidade por essa pandemia.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, trata-se mais de um artigo de opinião que uma revisão propriamente dita. Os autores mencionam um estudo clínico controlado, randomizado que mostrou que a suplementação com altas doses de vitamina D não leva a benefício nenhum e por isso desaconselham a suplementação com a vitamina. Estudos adicionais são necessários para validar a hipótese dos autores de que a deficiência de vitamina D leva a pior progressão da doença, e se traduzir em uma intervenção eficaz para a COVID-19.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ *BRASIL*

Nesta revisão narrativa, as autoras buscaram identificar as evidências científicas existentes sobre a efetividade do uso da cloroquina, da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19 e seus possíveis efeitos adversos. Da triagem, 7 ensaios clínicos foram selecionados, dos quais cinco obtiveram resultados de cura e/ou remissão dos sintomas e/ou redução da carga viral dos pacientes. No entanto, as autoras salientam as limitações que perpassam todos os sete estudos: quantidade insuficiente de ensaios realizados devido à emergência da utilização da hidroxicloroquina no contexto da pandemia do SARS-CoV-2, baixo tamanho amostral da população avaliada, falta de um grupo controle adequado, curto período de avaliação, uso de outros terapias medicamentosas juntamente com hidroxicloroquina (como a azitromicina, por exemplo), falta de avaliação a longo prazo, limitação nos parâmetros de avaliação dos resultados e, principalmente, falta de seguimento clínico completo. Existe, ainda, uma variação nas doses de hidroxicloroquina nos estudos e não são abordados efeitos adversos de forma específica para cada dosagem utilizada. Assim, concluem que a literatura científica, de modo geral, é escassa e divergente quanto à efetividade dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina no tratamento da COVID-19.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para a avaliação de revisões narrativas. As autoras descrevem claramente o método utilizado para levantamento da literatura, os resultados obtidos nos estudos avaliados e respectivas limitações.

(HIDROXI)CLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

A revisão examinou uma série de estudos pré-clínicos e clínicos sobre o efeito de hidroxicloroquina e cloroquina. Especificamente, tratam-se de investigações *in vitro* e clínicas do efeito das drogas contra vírus SARS, MERS e SARS-CoV-2. De fato, houve atividade antiviral em pesquisas *in vitro*, incluindo SARS-CoV-2. Em ensaios clínicos, os autores destacam que alguns estudos de grupos franceses, os quais recomendam o uso das drogas em acometidos por COVID-19, possuem sérios problemas no tamanho amostral, inexistência de grupo controle e não aleatorização dos grupos. Outros estudos de grupos chineses não consideraram fatores de confusão e os desfechos obtidos sobre a eficácia de hidroxicloroquina são frágeis. O maior estudo clínico conduzido até o momento, por um grupo chinês, igualmente não obteve resultados convincentes sobre a eficácia da droga e suas combinações com outros agentes. Além destes, os autores chamam atenção para um estudo brasileiro que comparou grupos de medicados com altas e baixas doses de hidroxicloroquina. Neste estudo foram verificadas reações adversas de QT prolongado e observou alta mortalidade no grupo tratado com doses altas. Igualmente, neste estudo não ficou clara a eficácia de hidroxicloroquina. Finalmente, os autores apontam para as reações adversas observadas em alguns estudos, como cardiomiopatia, QT prolongado, hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais e toxicidade retiniana. Neste contexto, os autores recomendam que o uso de hidroxicloroquina, cloroquina e medicamentos associados (*e.g.* azitromicina) no combate ao COVID-19 devem ser implementados somente no âmbito de ensaios clínicos. Fora desse contexto, tal administração deve ser feita considerando rigorosamente os riscos e benefícios e analisando caso a caso.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. O estudo em questão mostra qualidade ao analisar cuidadosamente os estudos selecionados. É crítico com relação ao rigor metodológico e discute com clareza um assunto considerado polêmico nos dias atuais. Uma fragilidade é a omissão de critérios de inclusão dos artigos revisados, assim como não citar as bases de estudos para a busca de artigos.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES (BRA) DA ANGIOTENSINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Foi realizada uma revisão rápida sobre o papel do sistema Renina-Angiotensina (SRA) e da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na patogênese do COVID-19, além da discussão do efeito potencial da manutenção e descontinuação de inibidores de SRA em pacientes com COVID-19 portadores de comorbidades cardiometabólicas. O uso de inibidores da ECA e de bloqueadores de renina-angiotensina (BRA) nos pacientes da COVID-19 que tem função cardíaca e renal comprometidas deve ser cuidadosamente avaliado, assim como outras classes de drogas, como glitazonas (tiazolidinedionas) e anti-inflamatórios não esteroides (ibuprofeno), pois aumentam as concentrações de ECA2, mas os dados são muito limitados. O uso de BRAs como telmisartan ou valsartan, e IECA como enalapril e ramipril, podem ser estratégias terapêuticas promissoras para controlar a pressão arterial também em pacientes com pneumonia por COVID-19. Alguns estudos defendem a manutenção dos IECA e BRA em portadores de doenças cardiovasculares, sendo um desses, uma revisão rápida que sugere que estas terapias nos pacientes com COVID-19 devem ser mantidas. Além disso, um estudo clínico recente sugeriu os BRAs poderiam ser reposicionados para tratamento da COVID-19. A Sociedade Europeia de Hipertensão e Cardiologia recomenda que o tratamento com inibidor da SRA seja o mais conservador possível em pacientes diagnosticados com COVID-19 ou com alto risco de infecção por COVID-19. Por outro lado, outros estudos recomendam a descontinuação destas medicações, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 para entrada na célula e o uso desses medicamentos poderia ser um fator importante na morbimortalidade da SARS e COVID-19, afetando negativamente o prognóstico dos pacientes. Os autores concluem que é difícil chegar a um consenso sobre o risco em pacientes com COVID-19, a ponto de determinar a manutenção ou retirada desses medicamentos em pacientes com doenças cardiovasculares. Dentre os motivos para a dúvida estão a falta de ensaios clínicos suficientes, a vulnerabilidade dos pacientes com comorbidades e os efeitos adversos nos pacientes com COVID-19, além das chances de piora do estado com base na interrupção da terapia ou uma mudança repentina da medicação de uso contínuo.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de revisões narrativas. Ainda assim, o artigo apresentou pontos de vistas discordantes sobre a manutenção ou retirada de IECA e BRA, permitindo concluir que ainda existem incertezas sobre estas recomendações.

REFERÊNCIAS

1. Alzgharia SK, Acuñab VS. **Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review**. Journal of Clinical Virology 127 (2020) 104380. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104380
2. Chowdhury S, Rathod J, Gernsheimer J. **A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19**. DOI: 10.1111/ACEM.14005
3. Lee J, van Hecke O, Roberts N. **Vitamin D: A rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19**. Disponível em: https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/. Acesso em: 04/05/2020
4. Michelson M, Minton S, Chow T, Martin N. **Ocular toxicity and Hydroxychloroquine: A Rapid Meta-Analysis**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.28.20083378. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/03/2020.04.28.20083378.
5. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. **Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review**. Journal of Medical Virology [Internet]. 1o de maio de 2020 [citado 4 de maio de 2020];n/a(n/a). Disponível em: https://doi.org/10.1002/jmv.25961
6. Riera R, Pacheco RL, Latorraca COC, Fontes LE, Martimbianco ALC. **Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Revisão sistemática. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica2. [acessado em 04/05/2020].
7. “Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HÁ, Falavigna M, Stein C, Colpani V. **Heparinas para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/17/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19/. Acessado em [04/05/2020].
8. Broek MPH, Möhlmann JE, Abeln BGS, Liebregts M, Dijk VF, Garde EMW. **Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients**. Neth Heart J. https://doi.org/10.1007/s12471-020-01429-7
9. Mallat J, Hamed F, Balkis M, Mohamed MA, Mooty M, Malik A, *et al.* **Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study**. medRxiv 2020.04.27.20082180; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180
10. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, Mccoy CM, Aq-id B, *et al.* **Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. JAMA Cardiol. 2020;1–6.
11. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, *et al.* **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19**. N Engl J Med [Internet]. 1o de maio de 2020; Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975
12. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, *et al.* **Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 29;. doi: 10.1073/pnas.2005615117. [Epub ahead of print]

13. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
14. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. **Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19**. N Engl J Med. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
15. Mukherjee A, Ahmad M, Frenia D. **A Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patient with Multifocal Pneumonia Treated with Hydroxychloroquine**. Cureus. 2020;12(3):e7473.
16. Cao H, Shi y. **Convalescent plasma: possible therapy for novel coronavirus disease 2019**. Transfusion. 2020 May 2. doi: 10.1111/trf.15797
17. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. **COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities**. J Med Toxicology https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5
18. Felsenstein S, Herbert J A, McNamarab P S, Hedrich C M. **COVID-19: Immunology and treatment options**. Clinical Immunology 215 (2020). https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448.
19. Robin E Ferner, Jeffrey K Aronson. **Tocilizumab**. Drug Vignettes. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford COVID-19 Evidence Service Team. https://www.cebm.net/covid-19/tocilizumab/
20. Kumar S, Zhi K, Mukherji A, Gerth K. **Repurposing Antiviral Protease Inhibitors Using Extracellular Vesicles for Potential Therapy of COVID-19**. Viruses. 2020 Apr 26;12(5). doi: 10.3390/v12050486. Review.
21. Marik PE, Kory P, Varon J. **Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Med Drug Discov**. 2020 Apr 29:100041. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100041.
22. Menezes CR, Sanches C, Chequer FMD. **Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19**. O que sabemos até o momento? J. Health Biol Sci. 2020;8(1):1-9. doi: 10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3206.p1-9.2020
23. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan M V, *et al.* **Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19**. FASEB J. 2020;1–11.
24. Sankrityayan H, Sharma N, Kale A, Anders H-J, Gaikwad A. **Evidence for Use or Disuse of Renin–Angiotensin System Modulators in Patients Having COVID-19 With an Underlying Cardiorenal Disorder**. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 30 de abril de 2020. doi: 10.1177/1074248420921720
25. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (5 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 04/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04373460/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma comum	Ainda não recrutando	04/05/2020	Johns Hopkins University; State of Maryland; Bloomberg Foundation
2	NCT04372602/ EUA	Antineoplásico	Duvelisib	Sem comparador	Ainda não recrutando	04/05/2020	Washington University School of Medicine; Verastem, Inc.
3	NCT04372979/ França	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma comum	Ainda não recrutando	04/05/2020	Direction Centrale du Service de Santé des Armées; University Hospital, Grenoble
4	NCT04372628/ EUA	Antimalárico; Antivirótico	Hidroxicloroquina; Lopinavir/ ritonavir	Placebo	Ainda não recrutando	04/05/2020	Vanderbilt University Medical Center; AbbVie
5	NCT04372589/ Canadá	Antitrombótico	Heparina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	04/05/2020	University of Manitoba; University Health Network, Toronto; Hopital Montfort; Hamilton Health Sciences Corporation
6	NCT04373291/ Dinamarca	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	04/05/2020	Bandim Health Project; University of Southern Denmark

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 04/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
7	NCT04373733/ Reino Unido	Antiviral; Antimalárico; Antibiótico sistêmico; Suplemento de dieta	Favipiravir; Hidroxicloroquina + Azitromicina + Zinco	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	04/05/2020	Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust; NEAT ID Foundation; FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.; Imperial College London; Universitaire Ziekenhuizen Leuven
8	NCT04373044/ EUA	Antineoplásico e imunomodulador; Antimalárico; Antivirótico	Baricitinibe; Hidroxicloroquina; Lopinavir/ Ritonavir; Remdesivir	Sem comparador	Ainda não recrutando	04/05/2020	University of Southern California; National Cancer Institute (NCI)
9	NCT04373824/ India	Antiparasitário	Ivermectina	Tratamento padrão	Recrutando	04/05/2020	Max Healthcare Insititute Limited
10	NCT04373707/ França	Anticoagulante	Baixa Dose Profilática de Heparina de Baixo Peso Molecular	Dose Profilática Ajustada ao Peso de Heparina de Baixo Peso Molecular	Ainda não recrutando	04/05/2020	Central Hospital, Nancy, France; Ministry of Health, France; Grand Est Region; University Hospital of Saint-Etienne

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.